

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor : Prof. Dr. W. Schmid

**Über die Wirkung
von Pentetrazol (CARDIAZOL®)
und Dipyridamol (PERSANTIN®)
auf das exogene und endogene
Pyrogen-Fieber des Kaninchens**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Heinrich Penzhorn
Zahnarzt aus Hermannsburg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor : Prof. Dr. W. Schmid

**Über die Wirkung
von Pentetrazol (CARDIAZOL[®])
und Dipyridamol (PERSANTIN[®])
auf das exogene und endogene
Pyrogen-Fieber des Kaninchens**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinrich Penzhorn

Zahnarzt aus Hermannsburg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 27.1.1967
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med.Dr.med.dent.habil. H. Heuser
Referent: Prof.Dr.med.W. Schmid
Correferent: Prof.Dr.med.Dr.med.dent.habil.H. Heuser

Disposition:

Einleitung	Seite	1
Methode	"	2
A) Versuche mit Persantin	"	5
Leerversuche	"	5
Persantin und Pyrogen	"	7
Endogene Pyrogen-Bildung nach Persantin und Pyrogen	"	17
B) Versuche mit Cardiazol	"	20
Leerversuche	"	20
Cardiazol und Pyrogen	"	22
Endogene Pyrogen-Bildung nach Cardiazol und Pyrogen	"	25
Diskussion	"	28
Zusammenfassung	"	33
Literatur	"	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG:

In früheren Arbeiten (3, 5, 25) hatte sich gezeigt, daß - exogen zugeführtes und endogen gebildetes - Pyrogen Fieber erzeugt, das durch Pharmaka unterschiedlich beeinflußt werden konnte.

Während zentral angreifende Substanzen mit narkotischem Charakter nur das exogene Pyrogen-Fieber unterdrückten (Hexobarbital, Urethan, Phenacetin) (9, 10, 24), konnte durch Pharmaka mit Krampfgift-Komponente wie Amidopyrin und Pikrotoxin das exogene und endogene Fieber verhindert werden (9, 10, 24). Es war daraus gefolgert worden, daß die Entstehung des endogenen Pyrogen-Fiebers der Vermittlung des ZNS bedarf, während dessen Bildung in die Körper-Peripherie verlegt wird (8). Zur weiteren Stützung der früheren Experimente wurde in dieser Arbeit das Krampfgift CARDIAZOL (R) einer genaueren Untersuchung unterzogen.

Unklar ist bis jetzt geblieben, ob auch durch Einflußnahme auf nicht nervöse Strukturen die exogene und endogene Pyrogen-Wirkung unterschieden werden kann. Zur Beurteilung bot sich das PERSANTIN (R) an, dessen Wirkung auf den Energie-Stoffwechsel - speziell des Herzens - bereits untersucht wurde (14, 15, 16, 21, 22). In klinischen Beobachtungen (23) und in einer früheren Arbeit (1) hatte sich zudem ergeben, daß Persantin die normale und fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur zu senken vermag. Es war nun von Interesse, ob auch das endogene Pyrogen-Fieber beeinflußt werden konnte.

METHODE:

In der vorliegenden Arbeit wurden von März bis Dezember 1965 146 Versuche an mischrassigen Kaninchen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 2000 und 5000 g (mittleres Gewicht 3100 g). Alle Tiere wurden unter gleichen Bedingungen in Einzelkäfigen gehalten und mit dem Trockenmischfutter Al-tromin (R) der Firma Altrogge/Lage ernährt. Zwischen den einzelnen Experimenten lag bei jedem Tier eine Pause von mindestens 7 Tagen, um Erschöpfungszuständen, Summationswirkungen einzelner Substanzen sowie Toleranzerscheinungen durch Pyrogen vorzubeugen.

Während der Versuche fanden die Kaninchen in natürlicher Haltung Platz in einem allseitig offenen Spezialkäfig, der einen normalen Wärmeaustausch ermöglichte. Die Temperatur im Versuchsraum schwankte zwischen 20 und 25° C. In den einzelnen Versuchen wurden gemessen:

1. die Temperatur des Rektums,
2. die Temperatur in der Ohrmuschel,
3. die Atemfrequenz,
4. die Herzfrequenz.

Die Temperaturmessungen erfolgten über Thermoelementsonden und wurden automatisch mit Hilfe eines Kompensationsschreibers der Firma Hartmann und Braun, Frankfurt/Main, fortlaufend aufgezeichnet. Die Atemfrequenz wurde durch Auszählen der Atemexkursionen über 30 Sek. mittels Stoppuhr festgestellt.

Die Herzfrequenz wurde viertelstündlich mit einem Cardioscript-S-Gerät der Firma Schwarzer/München registriert.

Nach initialem Abfall der Rektaltemperatur erfolgte die Applikation der Pharmaka über eine Randvene des Ohres. Zur Erzeugung von Fieber kam eine pyrogene Kapselsubstanz aus *Salmonella abortus equi* zur Anwendung. Die Dosis betrug 0,001 mg/kg. Als Lösungsmittel diente physiologische Kochsalzlösung.

Zur Beeinflussung des exogenen Fiebers sowie der endogenen Pyrogenbildung wurden CARDIAZOL (R) und PERSANTIN (R) verwendet. Cardiazol wurde in physiologischer Kochsalzlösung in einer Konzentration von 5 mg/kg/ml mit Hilfe eines Infusionsgerätes der Firma Braun/Melsungen i.v. infundiert. Persantin kam auf Grund seiner geringen Löslichkeit in neutraler wässriger Lösung in einem Gemisch aus zwei Teilen 1:30 normaler Salzsäure und einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zur langsamen i.v. Injektion. Die Konzentration betrug 1,3 %.

Der Nachweis endogenen Pyrogens erfolgte durch Plasmaübertragung fiebernder Spendertiere auf unvorbehandelte Empfängertiere. Zu diesem Zweck wurde den Spendertieren 90 - 120 Min. nach Pyrogengabe 30 - 40 ml Blut durch Herzpunktion entnommen, dem - um eine Blutgerinnung zu verhindern - jeweils einige Tropfen Thrombocid (R) zugesetzt wurden. Anschließend folgte das Zentrifugieren des Blutes und die i.v. Injektion des gewonnenen Plasmas an einem Empfängertier. Die durchschnittlich übertragene Plasmamenge betrug 21,9 ml.

Bei der Auswertung der Versuche mußte zur statistischen Sicherung der Ergebnisse der mittlere Fehler der Einzelmessung nach der Beziehung $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n - 1}}$ und der mittlere Fehler des Mittelwertes nach der Beziehung $\xi = \sqrt{\frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n(n - 1)}}$ bestimmt werden.

M_i = Einzelmessung

$\bar{M}$ = Mittelwert

σ = mittlerer Fehler der Einzelmessung

ξ = mittlerer Fehler des Mittelwertes

n = Anzahl der Versuche

A) VERSUCHE MIT PERSANTIN:

Um die Persantinwirkung bei fiebernden Tieren sicher beurteilen zu können, wurden zunächst Versuche ohne Pyrogen durchgeführt.

Leerversuche:

In 4 Versuchen erhielten die Tiere nur das Lösungsmittel (2 Teile 1:30 normale Salzsäure + 1 Teil physiologische Kochsalzlösung). Die zu applizierende Menge war für 40 - 50 mg/kg Persantin berechnet. Es zeigte sich, daß das Lösungsmittel allein keinen Einfluß auf die Körpertemperatur der Kaninchen ausübte.

In 10 weiteren Versuchen wurden Persantindosen von 20, 40 und 75 mg/kg injiziert. Übereinstimmend mit früheren Versuchen (1, 23) trat unmittelbar nach der Medikation ein Abfall der Rektaltemperatur ein. Das Ausmaß des Temperaturabfalls und die Dauer des anschließenden Wiederanstiegs waren individuell sehr unterschiedlich. Daher werden im folgenden die Mittelwerte für alle Versuche gemeinsam angegeben:

Die Rektaltemperatur fiel nach der Persantingabe innerhalb 60 Min. um $1,0^{\circ}$ ($\bar{G} = \pm 0,36^{\circ}$, $\bar{E} = \pm 0,11^{\circ}$).

Danach erfolgte ein langsamer Anstieg der Temperatur. In 5 Versuchen = 50 % (ein Tier 20 bzw. 40 mg/kg und 3 Tiere je 75 mg/kg) lag die Rektaltemperatur bei Abschluß der Versuche nach 6 Std. 42 Min. nahe dem Ausgangswert. In den übrigen 5 Versuchen = 50 % (2 Tiere je 20, 2 Tiere je 40 und ein Tier 75 mg/kg) wurde dagegen der Ausgangs-

wert bereits nach 3 Std. 15 Min. wiedererreicht und anschließend überschritten. Das Maximum des Anstiegs betrug nach ca. 7 Std. $0,7^{\circ}$.

Bei Beendigung der Versuche nach 9 Std. lag die Rektaltemperatur noch $0,66^{\circ}$ über der Norm (Abb. 1).

Die Ohrtemperatur erhöhte sich in 6 Versuchen = 60 % (3 Tiere je 20, 2 Tiere je 40 und ein Tier 75 mg/kg) unmittelbar nach der Medikation um $5,0^{\circ}$ von $26,5^{\circ}$ bis $31,5^{\circ}$. Im nachfolgenden Abfall lag nach 110 Min. ein Minimum bei $24,0^{\circ}$ vor. Die übrigen Tiere = 40 % (ein Tier 40 und 3 Tiere je 75 mg/kg) reagierten mit einem sofortigen Abfall von $26,5^{\circ}$ um $2,5^{\circ}$ und erreichten ebenfalls nach 110 Min. ein Minimum bei $24,0^{\circ}$. Bis zum Abschluß der Versuche erhöhte sich die Ohrtemperatur bis ca. $28,0^{\circ}$.

Die Atemfrequenz stieg in allen Versuchen nach der Persantingabe an. Sie erhöhte sich im Durchschnitt um 35/Min. von 195/Min. bis 230/Min. Danach verlangsamte sich die Frequenz und erreichte nach 100 Min. einen Wert von 60/Min. Bis zum Abschluß der Versuche erfolgte eine langsame Steigerung bis 110/Min.

Die in 3 Versuchen gemessene Herzfrequenz erhöhte sich innerhalb 95 Min. von 230/Min. bis 275/Min., sank anschließend auf 250/Min. und stieg bis zum Abschluß der Versuche wieder langsam bis 275/Min.

Persantin und Pyrogen:

Zunächst wurden 26 Versuche ausgewertet, in denen die Tiere lediglich Pyrogen erhalten hatten. In allen Versuchen war der übliche 2-gipflige Fieberverlauf (1, 3, 20) nachzuweisen. Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

Im 1. Gipfel stieg die Rektaltemperatur innerhalb 90 Min. $1,42^{\circ}$ über den Ausgangswert und im 2. Gipfel nach 3 Std. 12 Min. $2,20^{\circ}$. Die Ergebnisse dieser "normalen" Pyrogenversuche kamen bei der Beurteilung der Persantinwirkung auf fiebernde Tiere zum Vergleich.

In den folgenden Kombinationsversuchen mit Persantin und Pyrogen kamen insgesamt 80 Versuche zur Auswertung. Die Ergebnisse von 42 Versuchen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Es handelt sich dabei um Punktionsversuche, die durchschnittlich 2 Std. nach der Pyrogengabe abgebrochen wurden. Sie lassen daher nur eine Beurteilung der Anfangsphase und der 1. Gipfelbildung zu. Die übrigen 38 Versuche wurden nicht unterbrochen, um die ganze exogene Pyrogenwirkung beurteilen zu können. Über 27 Versuche dieser Art gibt Tab. 2 einen Überblick.

In allen Kombinationsversuchen kam die temperatur-senkende Eigenschaft des Persantin auf das Pyrogen-fieber deutlich zum Ausdruck. Es konnte teils stark gehemmt, teils vollständig unterdrückt werden. Die unterschiedliche Wirkung ist auf die in den einzelnen

Versuchen variierten Applikationszeiten und Persantindosen zurückzuführen.

In 24 % der Versuche wurde der 1. Fiebergipfel stark nivelliert, so daß ein kontinuierlicher Übergang vom 1. zum 2. Gipfel erfolgte. Jedoch wiesen die Kurvenverläufe der Regulatoren (Ohrtemperatur und Atemfrequenz) deutlich eine 2-Gipfligkeit nach. In diesen Fällen wurde der 90-Minutenwert zur Bestimmung der 1. Gipfelhöhe herangezogen, da die übrigen Tiere durchschnittlich 90 Min. nach der Pyrogengabe den 1. Gipfel erreichten.

Während das "normale" Pyrogenfieber einen 2-gipfligen Verlauf zeigte, trat bei 34 % der Kombinationsversuche unter Persantineinfluß ein 3. Fiebergipfel nach 7 bis 11 Std. auf (Abb. 2).

a) Persantin + Pyrogen:

In 19 Kombinationsversuchen wurde zuerst Persantin appliziert. Nach durchschnittlich 5 bzw. 33 Min. erfolgte die Pyrogengabe.

1) Persantin - nach 5 Min. Pyrogen

In 2 Versuchen erhielten die Tiere 5 Min. nach einer Persantingabe von 40 mg/kg Pyrogen. Die folgenden Angaben stellen Mittelwerte aus beiden Versuchen dar. Sämtliche Zeitangaben beziehen sich auf die Pyrogeninjektion:

Unmittelbar nach der Persantingabe erfolgte ein Temperaturabfall von $0,15^{\circ}$. Das Minimum wurde nach 30 Min. gemessen. Im nachfolgenden Anstieg trat

innerhalb 90 Min. im 1. Gipfel Fieber von nur $0,2^{\circ}$ auf. Im 2. Gipfel erreichte die Rektaltemperatur einen Wert von $1,15^{\circ}$ nach 3 Std. 28 Min. und kehrte nach 5 Std. 30 Min. zur Norm zurück (Abb. 3). Die starke Abschwächung des Pyrogenfiebers unter dieser Versuchsanordnung wurde durch 8 weitere Versuche mit "Spendertieren" (Tab. 1) für den 1. Gipfel bestätigt. Im Vergleich zu den "normalen" Pyrogenversuchen lag der 1. Gipfel 86 % und der 2. Gipfel 48 % niedriger.

2) Persantin - nach 33 Min. Pyrogen

In 17 Versuchen wurde ein größeres Intervall von durchschnittlich 33 Min. zwischen der Persantin- und Pyrogenapplikation gewählt. Die Persantindosen betrugen 40, 50 und 75 mg/kg. Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild: (Die Zeitangaben beziehen sich wiederum auf die Pyrogeninjektion).

In 7 Versuchen (40 mg/kg) trat nach der Persantingabe ein Abfall der Rektaltemperatur von $0,36^{\circ}$ ein. Das Maximum der Senkung wurde nach 16 Min. erreicht. Anschließend begann die Temperatur zu steigen. Sie erlangte im 1. Gipfel einen Wert von $0,36^{\circ}$. Der 2. Gipfel lag nach 3 Std. 35 Min. $1,27^{\circ}$ über der Norm (Abb. 3). Im Vergleich zu den "normalen" Pyrogenversuchen betrug die Fieberschwächung 75 % für den 1. und 42 % für den 2. Gipfel. Drei entsprechende Versuche mit Spendertieren (Tab. 1) wiesen für den 1. Gipfel einen etwas höheren Wert ($0,43^{\circ}$) auf.

In den übrigen 10 Versuchen (50 - 75 mg/kg) erhöhte sich die Rektaltemperatur nach geringem initialem Abfall von $0,24^{\circ}$ innerhalb 90 Min. bis $0,55^{\circ}$. Auch im 2. Gipfel konnte ein größerer Anstieg ($1,44^{\circ}$) registriert werden. Die 2. Gipfelbildung erfolgte nach 3 Std. 20 Min.

Bei 5 Tieren (ein Tier 40 und 4 Tiere je 75 mg/kg) kam es nach 7 Std. 17 Min. zur Ausbildung eines 3. Fiebergipfels. Die Höhe betrug $1,28^{\circ}$. Bei Abschluß der Versuche nach 11 Std. 10 Min. machte die Temperaturerhöhung noch $0,48^{\circ}$ aus. Die restlichen 12 Versuche wurden nach 8 Std. 19 Min. bei einer Temperaturerhöhung von $0,24^{\circ}$ abgebrochen.

Bemerkenswert war das Verhalten der Regulatoren unmittelbar nach der Persantinapplikation. Zur Beurteilung dieser Frage wurden neben den soeben geschilderten 17 Versuchen weitere 47 ausgewertet. Und zwar handelt es sich dabei um alle Versuche, in denen bis 30 Min. nach der Persantingabe keine weitere Medikation erfolgte. Die Auswertung ergab folgendes Bild:

Bei 70 % der Versuche trat nach der Persantininjektion ein Abfall der Rektaltemperatur ein. Während dieses initialen Abfalls reagierte stets einer der Regulatoren (fast immer die Atemfrequenz) mit einer Steigerung. In 56 % der Fälle stiegen sogar beide (Zunahme der Atemfrequenz, Erhöhung der Ohrtemperatur).

In 10 % der Versuche (meistens nach 75 und 100 mg/kg)

blieb die Rektaltemperatur innerhalb 30 Min. unbeeinflusst. Dabei zeigte ein Regulator eine Steigerung, der andere eine Abnahme.

In 20 % der Versuche erhöhte sich sogar die Rektaltemperatur unmittelbar nach der Persantingabe. Als Ursache dieses Phänomens muß eine toxische Wirkung angenommen werden, da es vorwiegend bei hoher Dosierung (75 und 100 mg/kg) beobachtet wurde.

Die Regulatoren zeigten ein entsprechendes Verhalten. Abgesehen von einer Ausnahme wies einer der Regulatoren stets eine Abnahme auf (Ohrtemperatur).

In 54 % der Fälle fielen beide.

Nach der Pyrogengabe wurde das Verhalten der Regulatoren offenbar durch den Pyrogeneinfluß bestimmt. Sie wiesen einen zur Rektaltemperatur antagonistischen Verlauf mit starkem Abfall während der Fiebergipfel auf.

Die Herzfrequenz verhielt sich in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (1, 7, 13) unmittelbar nach der Persantingabe unterschiedlich. In der Hälfte der Fälle konnte eine geringe Erhöhung beobachtet werden, in 30 % eine Erniedrigung, und in 20 % blieb die Herzfrequenz unbeeinflusst. Nach der Pyrogeninjektion stieg sie wie üblich an.

Tab. 1

1. Medikation	2. Medikation	Injektionsintervall in Min.	Persantin-dosis in mg/kg	Minimum der Rektaltemperatur in °C	Zeitpunkt des Minimums nach Pyrogen in Min.	1. Fiebergipfel in °C	Zahl der Versuche
Persantin	Pyrogen 1g/kg	5	40	0,24	35	0,15	8
"	"	33	1-10	0,27	13	1,26	9
"	"	33	20	0,28	13	0,78	4
"	"	33	40	0,43	14	0,43	3
"	"	33	50-75	0,40	23	0,40	10
"	"	33	100	0,08	23	0,66	8

Tab. 2

1. Medikation	2. Medikation	Injektionsintervall in Min.	Persantin-dosis in mg/kg	Minimum der Rektaltemperatur in °C	Zeitpunkt des Minimums nach Pyrogen in Min.	1. Fiebergipfel in °C	2. Fiebergipfel in °C	Zahl der Versuche
Persantin	Pyrogen 1g/kg	5	40	0,15	30	0,20	1,15	2
"	"	33	40	0,36	16	0,36	1,27	7
"	"	33	50-75	0,24	16	0,55	1,44	10
Pyrogen 1g/kg	Persantin	1-5	20	-	-	0,93	1,83	3
"	"	1-5	40	-	-	0,74	1,88	5

Persantin-Wirkung auf den 1. Fiebergipfel (Tab. 1) und auf den 1. und 2. Fiebergipfel (Tab. 2) bei variierten Persantin-Dosen und unterschiedlichen Injektions-Intervallen.

b) Pyrogen + Persantin

Bei umgekehrter Applikationsfolge (zuerst Pyrogen, anschließend Persantin) traten sehr unterschiedliche Verlaufsformen auf. Die Persantingabe erfolgte 1 bis 5, 60 bzw. 120 Min. nach der Pyrogeninjektion.

1) Pyrogen - nach 1 - 5 Min. Persantin

In 8 Versuchen erhielten die Tiere nach anfänglicher Pyrogengabe 1 - 5 Min. später 20 und 40 mg/kg Persantin. Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

Die Rektaltemperatur stieg in 5 Versuchen (40 mg/kg) nach einer kurzen Latenzzeit an. Innerhalb 90 Min. erreichte sie im 1. Gipfel $0,74^{\circ}$ und im 2. Gipfel nach 3 Std. 24 Min. $1,88^{\circ}$ (Abb. 3). Bei der gleichen Dosierung konnte unter dem im vorigen Abschnitt gewählten Versuchsbedingungen (a) 1 und 2) ein wesentlich stärkerer fiebersenkender Effekt erzielt werden. In den vorliegenden Versuchen beträgt die Fieberabschwächung im Vergleich zu den "normalen" Pyrogenversuchen 48 % für den 1. Gipfel und nur 15 % für den 2. Gipfel.

Bei 3 Versuchen (20 mg/kg) wurden ähnliche Daten gemessen. Im 1. Gipfel lag das Fieber mit $0,93^{\circ}$ höher, im 2. Gipfel nach 3 Std. 10 Min. mit $1,83^{\circ}$ etwas niedriger.

Im weiteren Verlauf erfolgte bei 3 Tieren (2 Tiere je 20 und ein Tier 40 mg/kg) eine 3. Gipfelbildung nach 7 Std. 43 Min. mit maximalem Anstieg von $1,37^{\circ}$.

Nach 10 Std. 17 Min. bestand noch Fieber von $0,90^{\circ}$. Die Rektaltemperatur der übrigen 5 Tiere näherte sich schneller der Ausgangstemperatur. Nach 9 Std. 56 Min. lag sie $0,3^{\circ}$ über der Norm.

2) Pyrogen - nach 60 Min. Persantin

Bei einem Intervall von 60 Min. zwischen den Medikationen gelang in einigen Fällen eine vollständige Unterdrückung des weiteren Fieberverlaufs. In 6 Versuchen dieser Art erhielten die Tiere Persantindosen von 10, 40 und 75 mg/kg. Bis zur Persantininjektion erhöhte sich die Körpertemperatur im Durchschnitt um $1,5^{\circ}$. Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

(Alle Zeitangaben beziehen sich auf die Pyrogengabe).

In 2 Versuchen (10 mg/kg) konnte das Pyrogenfieber abgeschwächt, aber nicht unterdrückt werden. Unmittelbar nach der Persantingabe sank die Rektaltemperatur um $0,95^{\circ}$. Das Maximum der Senkung wurde nach 2 Std. registriert. Im nachfolgenden Anstieg bildete sich nach 3 Std. 38 Min. der 2. Gipfel mit $1,65^{\circ}$ (Abb. 4 und 5). Im Vergleich zu den "normalen" Pyrogenversuchen betrug die Abschwächung 25 %. Nach 8 Std. machte die Temperaturerhöhung noch $0,35^{\circ}$ aus.

Bei 2 Versuchen (40 mg/kg) war der Verlauf unterschiedlich. Ein Tier zeigte nach anfänglichem Abfall der Rektaltemperatur von $1,1^{\circ}$ (nach 3 Std. 50 Min.) eine 2. Gipfelbildung mit $1,4^{\circ}$. Es folgte ein 3. Gipfel nach 7 Std. 45 Min. Die Höhe betrug $1,1^{\circ}$. - Beim anderen Tier folgte einem anfänglichen Abfall von $0,9^{\circ}$

keine Gipfel-, sondern eine Plateaubildung (Abb. 5). Das Ende des Plateaus nach 3 Std. 5 Min. entspricht dem Zeitpunkt des "normalen" 2. Fiebergipfels. Anschließend fiel die Temperatur weiter ab. Nach 6 Std. wurde das Maximum der Senkung mit $1,0^{\circ}$ unter dem Ausgangswert gemessen. Im nachfolgenden Anstieg erhöhte sich die Temperatur bis zum Abschluß des Versuchs nach 11 Std. 25 Min. bis $0,7^{\circ}$ über die Norm.

In 2 Versuchen mit noch höherer Dosierung (75 mg/kg) imponierte 13 Min. nach der Persantingabe ein starker Abfall der Rektaltemperatur. Der 2. Gipfel kam dabei nicht mehr zur Ausbildung. Er wurde vollständig unterdrückt. Nach 3 Std. 5 Min. (Zeitpunkt der "normalen" 2. Gipfelbildung) wurde der Ausgangswert erreicht und anschließend um $1,2^{\circ}$ unterschritten. Das Minimum konnte nach 5 Std. 15 Min. gemessen werden. Im nachfolgenden Wiederanstieg kam es nach 9 bzw. 11 Std. zu einer späten Gipfelbildung mit max. Anstieg von $1,1$ bzw. $1,0^{\circ}$ (Abb. 5).

3) Pyrogen - nach 120 Min. Persantin

Weniger günstig kam die Persantinwirkung zur Geltung, wenn die Applikation zur Zeit der 2. Gipfelbildung erfolgte. In 5 Versuchen erhielten die Tiere 120 Min. nach der Pyrogengabe Persantin in Dosen von 10, 40 und 75 mg/kg. Zum Zeitpunkt der Injektion bestand Fieber von $1,1^{\circ}$.

In 3 Versuchen (10, 40 und 75 mg/kg) verhinderte Persantin eine weitere Fiebererhöhung. Die Rektaltemperatur stagnierte 70 Min. lang und begann dann abzufallen. Der Beginn des Abfalls 3 Std. 10 Min. nach der Pyrogengabe entspricht dem Zeitpunkt des "normalen" 2. Fiebergipfels. Nach 4 Std. 18 Min. wurde der Ausgangswert erreicht und nach 5 Std. 10 Min. ein Minimum mit $0,37^{\circ}$ unter dem Ausgangswert. Im nachfolgenden Wiederanstieg trat abermals Fieber auf, in 2 Versuchen $1,5^{\circ}$ nach 11 Std. 45 Min., in 1 Versuch (10 mg/kg) von $0,3^{\circ}$ nach 7 Std. 20 Min.

In 2 Versuchen (40 und 75 mg/kg) stieg die Rektaltemperatur nach der 2. Medikation weiter an um $0,4^{\circ}$. Der höchste Wert wurde bereits nach 2 Std. 45 Min. registriert. Danach erfolgte ein starker Abfall. Nach 4 Std. 20 Min. wurde der Ausgangswert erreicht und nach 6 Std. um $1,1^{\circ}$ unterschritten. Im nachfolgenden Wiederanstieg konnte nach 9 bzw. 12 Std. Fieber von $1,35^{\circ}$ gemessen werden.

Endogene Pyrogen(EP)-Reaktion nach Persantin und Pyrogen

In 50 kombinierten Versuchen erhielten Spendertiere jeweils eine i.v. Persantingabe unterschiedlicher Dosis (1 - 100 mg/kg) und eine Pyrogeninjektion von 0,001 mg/kg. Die Persantin- und Pyrogenapplikationen wurden variiert. Durchschnittlich 120 Min. nach der Pyrogengabe erfolgte eine Blutentnahme von 30 - 40 ml durch Herzpunktion. Das jeweilige Plasma wurde einem Empfängertier injiziert.

Um die endogene Pyrogenbildung unter Persantineinwirkung sicher beurteilen zu können, wurden jedoch zunächst 10 Versuche mit Plasma nicht pyrogenbehandelter Tiere durchgeführt.

In 7 Versuchen erhielten Empfängertiere Plasma von unvorbehandelten Spendertieren. Übereinstimmend mit früheren Ergebnissen (25) zeigte sich, daß Plasma allein kein Fieber erzeugt. Die Mittelwerte ergaben eine lediglich geringe Erhöhung der Rektaltemperatur von $0,23^{\circ}$ innerhalb 90 Min.

In 3 weiteren Versuchen wurde den Spendertieren 2 Std. vor der Blutentnahme 50 mg/kg Persantin injiziert. Aber auch hier zeigten die Mittelwerte der Empfängertiere nur eine schwache Temperatursteigerung von $0,23^{\circ}$ innerhalb 90 Min. nach der Plasmagabe.

a) EP-Bildung nach Persantin + Pyrogen

In 43 Versuchen erhielten die Spendertiere zuerst Persantin. Nach durchschnittlich 5 bzw. 33 Min. erfolgte

die Pyrogengabe.

1) In 8 Versuchen wurde nach einer anfänglichen Persantininjektion von 40 mg/kg 5 Min. später Pyrogen gegeben. Bei den Empfängertieren trat in allen Fällen Fieber auf. Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

54 Min. nach der Plasmagabe wurde ein Temperaturanstieg von $0,81^{\circ}$ registriert. In 6 Fällen näherte sich die Temperatur bis zum Abschluß der Versuche nach 4 Std. 50 Min. bis auf $0,17^{\circ}$ der Ausgangstemperatur. Bei einem Tier stagnierte die Rektaltemperatur bis zum Versuchsende nach 5 Std. 20 Min. bei $0,8^{\circ}$. In einem Versuch wurde ein 2. Anstieg von $1,2^{\circ}$ nach 7 Std. 25 Min. beobachtet.

2) In 35 Versuchen erhielten die Spendertiere durchschnittlich 33 Min. nach der Persantingabe Pyrogen. Die Persantindosen betrugen 1, 5, 10, 20, 40, 50, 75 und 100 mg/kg. Auch hier trat bei allen Empfängertieren Fieber auf. Eine Dosisabhängigkeit war nicht nachzuweisen. Es konnte ferner keine Beziehung zwischen dem Fieberverlauf der Spender-tiere und dem der entsprechenden Empfängertiere festgestellt werden.

In 23 Fällen (66 %) trat eingipfliges Fieber auf (Abb. 6). 58 Min. nach der Plasmagabe konnte der höchste Anstieg mit $0,9^{\circ}$ gemessen werden. Anschließend fiel die Rektaltemperatur ab. Nach 5 Std. lag sie $0,2^{\circ}$ über dem Ausgangswert.

In 5 Versuchen (14 %) erhöhte sich die Rektaltemperatur innerhalb 75 Min. um $0,44^{\circ}$ und stagnierte bei diesem Wert bis zum Abschluß der Versuche nach 4 Std. 34 Min. (Abb. 6). (Die entsprechenden Spender hatten folgende Persantindosen erhalten: 10, 20, 40, 75 und 100 mg/kg).

7 Versuche (20 %) verliefen 2-gipflig. Der 1. Gipfel wurde nach 51 Min. mit einem Anstieg von $0,63^{\circ}$ gemessen. Der 2. Gipfel trat in 2 Fällen nach 4 Std. 12 Min. auf und in 5 Fällen nach 7 Std. 19 Min. Der Anstieg machte $1,35$ bzw. $1,64^{\circ}$ aus (Abb. 6). (Die Spendertiere erhielten 5, 10, 50, 75 und 100 mg/kg Persantin).

b) EP-Bildung nach Pyrogen + Persantin

7 Spendertiere erhielten in umgekehrter Applikationsfolge zunächst Pyrogen und anschließend Persantin in Dosen von 10, 20, 60 und 75 mg/kg. In 3 Fällen betrug das Intervall durchschnittlich 1 Min. und in 4 Fällen 60 Min.

Endogenes Pyrogen war auch unter diesen Bedingungen in allen Versuchen deutlich nachweisbar. Eine Dosis- oder Intervallabhängigkeit konnte nicht festgestellt werden. Innerhalb 59 Min. kam es zu einem Temperaturanstieg von $0,91^{\circ}$. Für 5 eingipflig verlaufende Versuche betrug die Temperatursteigerung nach 4 Std. 34 Min. nur noch $0,32^{\circ}$. In 2 Fällen konnte dagegen ein 2. Anstieg bis $1,1^{\circ}$ nach 4 Std. 35 Min. bzw. 7 Std. gemessen werden.

B) VERSUCHE MIT CARDIAZOL

Den Untersuchungen BIEHLERS (2) zufolge liegt die Cardiazol-Krampfdosis beim Kaninchen für i.v. Injektionen zwischen 6 und 22 mg/kg mit Häufungspunkten bei 12 und 15 mg/kg. Die Abbaugeschwindigkeit soll 0,85 mg/kg/min betragen (12). Da die Krampfschwelle also zum Teil sehr niedrig liegt, der Abbau jedoch relativ schnell erfolgt, wurde Cardiazol - um eine lange und gleichmäßige Wirkung zu erzielen - in Form von i.v. Infusionen appliziert. Als Lösungsmittel diente physiologische Kochsalzlösung. Um eine Pyrogenität des Lösungsmittels auszuschließen, wurde 2 Tieren durchschnittlich 16 ml 0,9%ige Kochsalzlösung injiziert. Die Rektaltemperatur blieb unbeeinflusst.

Leerversuche:

Um den Temperaturablauf fiebernder Tiere unter Cardiazol-Einwirkung sicher beurteilen zu können, mußten zunächst Untersuchungen über den Cardiazol-Einfluß auf nicht fiebernde, unvorbehandelte Tiere durchgeführt werden.

In 5 Versuchen wurde durchschnittlich 60 mg/kg Cardiazol bei einer Konzentration von 5 mg/kg/ml in 120 Min. infundiert.

Übereinstimmend mit früheren Arbeiten (4, 11) bewirkte Cardiazol bei allen Tieren einen unterschiedlich starken Abfall der Rektaltemperatur. Nach 2 - 3 Std. erreichten die Tiere ihren Aus-

gangswert wieder. In 4 Fällen folgte ein weiterer Anstieg, der zu einem charakteristischen, lange anhaltenden Fieber führte. Bei einem Versuch blieb die Rektaltemperatur mit max. Schwankungen von $\pm 0,2$ beim wiedererreichten Ausgangswert. Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

Innerhalb 81 Min. ($\bar{\delta} = \pm 42$ Min.) fiel die Rektaltemperatur um $0,94^{\circ}$ ($\bar{\delta} = \pm 0,46^{\circ}$). Im nachfolgenden Anstieg erreichte sie 87 Min. ($\bar{\delta} = \pm 26$ Min.) später den Ausgangswert. In 4 Fällen stieg die Temperatur weiter an und führte zu einem über viele Stunden anhaltenden Fieber. Die Ausgangstemperatur wurde um max. $1,0^{\circ}$ ($\bar{\delta} = \pm 0,4^{\circ}$) überschritten. Der Zeitpunkt der Maximalwerte lag zwischen 3 und 11 Std. nach Infusionsbeginn. Die durchschnittliche Temperaturerhöhung betrug nach 5 Std. $0,65^{\circ}$, nach 8 Std. $0,85^{\circ}$ und nach 11 Std. ebenfalls noch $0,85^{\circ}$.

Abb. 7 zeigt den typischen Kurvenverlauf eines Tieres.

Die Ohrtemperatur stieg unmittelbar nach Infusionsbeginn um durchschnittlich $5,0^{\circ}$ und fiel dann unterschiedlich schnell um $7,0^{\circ}$ ab. Der weitere Verlauf gestaltete sich uneinheitlich.

Die Atemfrequenz zeigte abgesehen von einigen Unregelmäßigkeiten einen der Ohrtemperatur entsprechenden Verlauf.

Die Herzfrequenz fiel während der Infusion auffallend stark ab, um 90/Min. Nach der Infusion erhöhte sie

sich um 110/Min. und blieb mit max. Schwankungen von ± 30 /Min. stabil.

Cardiazol und Pyrogen

Ziel aller hier zu beschreibenden Versuche war die Unterdrückung des exogenen Pyrogenfiebers auf Grund der im vorigen Abschnitt aufgeführten temperatursenkenden Eigenschaft des Cardiazol. Es galt daher, die Cardiazollösung so schnell zu infundieren, daß ein Anstieg der Rektaltemperatur verhindert wurde. Dabei sollte jedoch nach Möglichkeit die Krampfschwellendosis nicht erreicht werden, da Cardiazolkrämpfe ebenfalls eine Temperatursteigerung (19) bewirken können (Abb. 8). Diesen beiden Forderungen gerecht zu werden erwies sich jedoch als sehr schwierig, da in der Mehrzahl der Fälle die Krampfschwellendosis niedriger lag als die zur Fieberunterdrückung notwendige Dosis und da ferner keine sicheren Kriterien zur rechtzeitigen Erkennung eines bevorstehenden Krampfes zu finden waren. Zwar gaben stark abnehmende Atem- und Herzfrequenz, Auftreten von Nystagmus und zunehmende Motorik der mimischen Muskulatur wertvolle Hinweise, aber dennoch konnte ein Auftreten von Krämpfen in 60 % der Versuche nicht verhindert werden.

Zur Auswertung kamen 27 Kombinationsversuche, in denen die Tiere durchschnittlich 60 mg/kg Cardiazol in 100 Min. erhielten. Die Pyrogengabe erfolgte 15 Min. nach Infusionsbeginn.

1) Da es sich bei 23 dieser Versuche um Spender-tiere handelte, die 10 Min. nach Absetzen der Infusion punktiert wurden, konnte die Beobachtung nur bis zu diesem Zeitpunkt erfolgen. Zur Herz-punktion kamen bevorzugt Tiere, bei denen das Pyrogenfieber bis zum Abschluß der Infusion vollständig unterdrückt oder weitgehend abgeschwächt werden konnte. Auf Grund der genannten Schwierigkeiten gelang das jedoch nur in 7 Versuchen (26 %). Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

In 7 Versuchen sank die Rektaltemperatur in der Anfangsphase um $0,44^{\circ}$. Bis zum Abschluß der Infusion stieg die Temperatur etwas, lag aber im Durchschnitt $0,1^{\circ}$ unter dem Ausgangswert. (Bei keinem der Tiere wurde der Ausgangswert um mehr als $0,3^{\circ}$ überschritten, obgleich in 3 Fällen Krämpfe auftraten).

In 16 Versuchen betrug die Temperaturerhöhung nach geringem initialem Abfall von $0,16^{\circ}$ bei Infusions-schluß $0,89^{\circ}$. Cardiazolkrämpfe traten in 12 Fällen auf und dürften in 6 Versuchen Ursache der Temperatursteigerung gewesen sein (Abb. 8).

2) Bei den übrigen 4 Versuchen wurde die gesamte Fieberreaktion beobachtet. 3 Tiere zeigten einen typisch 2-gipfligen Fieberverlauf (Abb. 9). Die Mittelwerte ergaben folgendes Bild:

Unmittelbar nach Infusionsbeginn sank die Rektal-temperatur um $0,2^{\circ}$. Im nachfolgenden Anstieg bildete sich

der 1. Gipfel nach 87 Min. ($\bar{G} = \pm 20$ Min.). Die Höhe betrug $1,0^{\circ}$ ($\bar{G} = \pm 0,42$). Nach kurzfristigem Temperaturrückgang von $0,2^{\circ}$ wurde der 2. Gipfel mit einem Anstieg von $2,3^{\circ}$ ($\bar{G} = \pm 0,16$) nach 3 Std. 17 Min. registriert. Bei Abschluß der Versuche nach 6 Std. 30 Min. bestand noch Fieber von $0,5^{\circ}$.

Ohrtemperatur und Atemfrequenz zeigten wie üblich (1, 3, 20) einen zur Rektaltemperaturkurve antagonistischen Verlauf.

Die Herzfrequenz verlangsamte sich während der Anfangsphase der Infusion von 240 bis 170/Min. Anschließend stieg sie langsam und erreichte 60 Min. nach Absetzen der Infusion ihre stärkste Beschleunigung bei 290/Min. Danach näherte sie sich dem Ausgangswert.

In einem Versuch stieg die Rektaltemperatur bis 70 Min. nach Medikationsbeginn nur geringfügig um $0,2^{\circ}$ an. Unmittelbar danach führten heftige Krämpfe zu einer starken Temperatursteigerung von $1,7^{\circ}$ mit nachfolgendem exitus letalis nach 190 Min.

Ohrtemperatur, Atem- und Herzfrequenz verliefen entsprechend den soeben geschilderten Versuchen. Wie nach allen heftigeren Krämpfen nahm auch hier die Herzfrequenz stark zu und die Atemfrequenz stark ab, ohne die Ohrtemperatur zu beeinflussen.

Endogene Pyrogenbildung nach Cardiazol und Pyrogen

In 23 Kombinationsversuchen wurde den Spendertieren durchschnittlich 60 mg/kg Cardiazol in 100 Min. infundiert. Die Pyrogengabe erfolgte 15 Min. nach Infusionsbeginn. 10 Min. nach Absetzen der Infusion wurde den Tieren 30 - 40 ml Blut durch Herzpunktion entnommen. Das jeweilige Plasma erhielt ein Empfänger-tier.

Endogenes Pyrogen konnte in 17 Versuchen (74 %) nachgewiesen werden. Charakteristisch war (wie bei den Cardiazol-Leerversuchen) eine über viele Stunden verlaufende Fieberreaktion. Die einzelnen Fieberkurven verliefen sehr unterschiedlich. Beziehungen zwischen dem Temperaturverlauf der Spendertiere und dem der Empfängertiere ließen sich nicht erkennen.

Bei 14 Tieren wurden die Messungen länger als 5 Std. bis max. 11 Std. 45 Min. nach der Plasmagabe durchgeführt. Mit einer Ausnahme bestand bei allen Tieren noch bei Abbruch der Versuche nach durchschnittlich 9 Std. Fieber. Die Temperaturerhöhung betrug zu diesem Zeitpunkt $1,0^{\circ}$ ($\bar{x} = \pm 0,63^{\circ}$; $\xi = \pm 0,18^{\circ}$). Die erwähnte Ausnahme bildete ein Kaninchen, das nach 7 Std. 45 Min. die Ausgangstemperatur wiedererreicht hatte.

Bei 9 am Anfang der Versuchsreihe stehenden Tieren wurde die Beobachtung nach max. 5 Std. abgebrochen,

da die endogene Pyrogenreaktion normalerweise innerhalb dieser Zeit abläuft (25). Für diese Tiere läßt sich daher über eine eventuelle Spätreaktion keine Aussage machen.

Bei der Einteilung der Fieberkurven in drei Gruppen wurde das unterschiedliche Verhalten der Rektaltemperatur in der Anfangsphase zugrundegelegt. Da die Temperaturkurven innerhalb der einzelnen Gruppen stark variieren, wurde von einer Mittelwertbildung abgesehen. Es erschien zweckmäßiger, jeweils einen Versuch mit typischem Kurvenverlauf herauszugreifen und zu beschreiben:

1) In 6 Versuchen (26 %) stieg die Rektaltemperatur in der Anfangsphase von 90 Min. nur geringfügig um durchschnittlich $0,33^{\circ}$ an. Eine deutliche Gipfelformung fehlte. Abb. 10 zeigt einen typischen Fieberverlauf dieser Gruppe.

Die Rektaltemperatur erhöhte sich nach der Plasma-gabe innerhalb 90 Min. um $0,3^{\circ}$ und stagnierte bei diesem Wert. Erst nach 3 Std. erfolgte eine weitere Temperaturerhöhung. Der höchste Anstieg von $1,5^{\circ}$ wurde nach 7 Std. gemessen. Nach 8 Std. 10 Min. begann die Temperatur langsam zu sinken, lag aber bei Versuchsschluß nach 11 Std. noch $0,9^{\circ}$ über dem Ausgangswert.

Die Ohrtemperatur, Herz- und Atemfrequenz zeigten keine charakteristischen Veränderungen.

2) In 11 Versuchen (48 %) stieg die Rektaltemperatur in der Anfangsphase von 90 Min. um durchschnittlich $1,0^{\circ}$ an mit Ausbildung eines deutlichen Gipfels. Abb. 10 veranschaulicht einen typischen Fieberverlauf dieser Gruppe.

Die Rektaltemperatur erhöhte sich innerhalb 70 Min. von $39,7^{\circ}$ um $1,3^{\circ}$ bis $41,0^{\circ}$. Im nachfolgenden Abfall wurde nach 3 Std. 10 Min. ein Wert von $39,9^{\circ}$ erreicht. Bis zum Abschluß des Versuchs nach 7 Std. 60 Min. erfolgte abermals ein schwacher Anstieg von $0,5^{\circ}$.

Die Regulatoren und die Herzfrequenz wiesen den für sie typischen antagonistischen bzw. synergistischen Verlauf zur Rektaltemperatur auf.

3) In 6 Versuchen (26 %) stieg die Rektaltemperatur in der Anfangsphase von 90 Min. um ca. $1,0^{\circ}$ mit Ausbildung eines abgeflachten, langausgezogenen Gipfels. Abb. 10 zeigt den Verlauf einer typischen Fieberkurve dieser Gruppe.

Die Rektaltemperatur erhöhte sich innerhalb 90 Min. um $1,0^{\circ}$ und stagnierte in den folgenden 90 Min. bei diesem Wert. Anschließend sank sie um $0,6^{\circ}$. 6 Std. nach der Plasmagabe erfolgte ein erneuter Anstieg. Nach 8 Std. 30 Min. wurde Fieber von $1,7^{\circ}$ registriert, das bei Abschluß des Versuchs nach 11 Std. 45 Min. immer noch bestand.

Ohrtemperatur und Atemfrequenz zeigten ein der Norm entsprechendes Verhalten.

Die Herzfrequenz blieb unbeeinflusst.

DISKUSSION:

Die Wirkung des Persantin auf das Temperaturverhalten des Kaninchens zeigte sich in einer vorübergehenden Senkung der normalen Körpertemperatur, in einer Abschwächung oder Unterdrückung des Pyrogen-Fiebers bei fehlendem Hemmeffekt auf die endogene Pyrogen-Bildung.

Es erhebt sich die Frage, ob diese Beobachtungen durch die bisher bekannten Stoffwechselwirkungen des Persantin (14, 15, 16, 21) erklärt werden können oder ob andere - eventuell auch zentrale - Mechanismen ursächlich in Frage kommen.

Aus bisher vorliegenden Untersuchungen zur Stoffwechselwirkung, die vorwiegend die Herzmuskulatur betreffen, geht hervor, daß es unter Belastung und hypoxischen Bedingungen zu beschleunigter Neubildung oder vermindertem Abbau von ATP kommt (22). Aber auch in Leber-Mitochondrien wurde mit der Warburg-Technik eine günstige Phosphat-Bilanz nachgewiesen, es kam zu einem Anstieg des P/O-Quotienten (17). In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß eine die Atmungskette entkoppelnde Verbindung wie DNP die Körpertemperatur zu steigern vermag und daß Persantin diese Wirkung aufheben kann. Diese Beobachtungen lassen daran denken, daß Persantin eine koppelnde Wirkung auf die Atmungskettenphosphorylierung besitzen könnte und daß dieser endergonische Prozeß zu einem Absinken der Körpertemperatur führt. Zu erwähnen ist, daß in ca. 50 %

der Versuche die Körpertemperatur nach Durchschreiten eines Minimums den Normalwert übersteigt und eine langanhaltende, wenn auch nicht sehr hohe, Temperatursteigerung folgt.

Es ist denkbar, daß nach Aufhören der Persantin-Wirkung eine vermehrte Freisetzung der gebundenen Energie einsetzt, die mit erhöhter Wärmebildung einhergeht. Auch in einem Teil der Fieberversuche konnte nach vorübergehender Unterdrückung oder Abschwächung der Pyrogen-Reaktion eine nachfolgende späte Temperatursteigerung beobachtet werden.

Auffallend ist nun, daß in den meisten Versuchen nach der Persantin-Medikation ein sofortiges Ansteigen der Atemfrequenz und der Ohrtemperatur einsetzte. Es ist zu vermuten, daß der schnelle Abfall der Rektaltemperatur durch diese wärmeabgebenden Reaktionen eingeleitet wird.

So ergibt sich die Hypothese, daß die Persantin-Wirkung auf die Körpertemperatur in einer einleitenden Gefäßreaktion (erhöhte Wärmeabgabe) (6, 13, 18) mit einer sich anschließenden Stoffwechsel-Beeinflussung besteht.

Dennoch läßt sich eine zentrale Wirkung des Persantin nicht mit Sicherheit ausschließen. Nach Verteilungsstudien (26) nämlich wird noch nach 6 Stunden ca. 30 % des 30-Minutenwertes an Persantin in der Leber gefunden. Gleichzeitig gelang es auch, im Gehirn etwas Persantin nachzuweisen, das aber schneller eliminiert wurde (26). Wenn man berücksichtigt, daß im Mittel

die Rektaltemperatur des Normaltieres nach Persantin-Gabe bereits nach einer Stunde wieder zu steigen begann, dann könnte man auch daran denken, daß der initiale Abfall der Rektaltemperatur ein zentralnervös gesteuerter Vorgang sei.

Andererseits läßt sich durch Persantin die endogene Pyrogen-Bildung nicht beeinflussen. Da aber die EP-Bildung offenbar an das ZNS gebunden ist (9, 10, 24), so interferiert die zentrale Persantin-Wirkung, falls sie vorhanden ist, nicht mit diesem Mechanismus. Weitere Untersuchungen mit anderer Methodik müssen den Persantin-Wirkungs-Mechanismus auf die Körpertemperatur weiter klären helfen.

Für den Mechanismus des Pyrogen-Fiebers sind die Persantin-Versuche insofern interessant, als die einzelnen Fieber-Phasen unterschiedlich beeinflußt werden konnten.

Am ungünstigsten verlief die Fieber-Hemmung, wenn Persantin kurz nach der Pyrogen-Gabe verabfolgt wurde oder die Applikation 2 Stunden nach dem Pyrogen vorgenommen wurde. In beiden Fällen erfolgte hier die Persantin-Einwirkung zu Beginn eines Fieber-Anstiegs zum ersten oder zweiten Gipfel. Wenn erst die Art der Persantin-Wirkung auf den Wärmehaushalt des Organismus näher bekannt ist, werden sich auch Rückschlüsse für den Fieber-Mechanismus ziehen lassen.

Cardiazol bewirkte ein Absinken der normalen Körpertemperatur, an das sich eine langanhaltende, den Ausgangs-

wert überschreitende Temperatur-Reaktion anschloß. Außerdem ließ sich das endogene Pyrogen-Fieber unterdrücken.

BRUNS, HAHN und SCHILD (4) brachten den senkenden Effekt des Cardiazol auf die Körpertemperatur mit dessen zentralerregender Wirkung in Zusammenhang. Die Autoren nehmen einen Angriff auf ein Kühlzentrum an, das erst durch hohe, nahe der Krampfschwelle liegende Dosen beeinflusst wird.

Da in früheren Versuchen das Pikrotoxin (24) und Amidopyrin (9, 10) nicht nur die normale Körpertemperatur, sondern auch das Pyrogen-Fieber gesenkt hatte, so wurde Cardiazol in gleicher Weise getestet. Die Beeinflussung der Körpertemperatur im Fieber konnte erst mit hohen Dosen erzielt werden, so daß oftmals bereits die Krampfschwelle überschritten wurde.

In einem Teil dieser Versuche gelang es dann, die endogene Pyrogen-Bildung zu verhindern. Auch diese Versuche scheinen also die zentrale Auslösung der endogenen Pyrogen-Bildung zu beweisen. Über die späten Anstiege der Körpertemperatur nach Plasma-Injektionen lassen sich nur Vermutungen anstellen. Ähnliche Befunde ergaben sich auch nach der Punktion von Spender-Tieren, die mit anderen Pharmaka vorbehandelt wurden (z.B. Persantin).

Diese Effekte wurden besonders dann beobachtet, wenn die Herzpunktion kurz nach der Beendigung einer Infusion vorgenommen wurde. Die Plasma-Konzentration der verwendeten Pharmaka war zu diesem Zeitpunkt also noch relativ hoch, und es könnte sich hier um eine Kombinationswirkung dieser Pharmaka mit dem Plasma (eventuell Pyrogen) noch nicht näher bekannter Art handeln.

ZUSAMMENFASSUNG:

In 146 Versuchen an mischrassigen Kaninchen beiderlei Geschlechts wurde die Wirkung von Pentetrazol (CARDIAZOL^(R)) und Dipyridamol (PERSANTIN^(R)) auf die normale Körpertemperatur und das exogene und endogene Pyrogen-Fieber (durch Lipopolysaccharide aus Kapselsubstanzen von Salmonella abortus equi) untersucht.

Dipyridamol senkt die normale Körpertemperatur des unbehandelten Versuchstieres und hemmt das Pyrogen-Fieber je nach Applikationsart und -zeitpunkt verschieden stark. Es hemmt die endogene Pyrogen-Bildung nicht.

Diese Wirkungen wurden auf eine Steigerung der physikalischen Wärme-Abgabe durch vermehrte Durchblutung der Körperperipherie und eine Erhöhung der Atmung zurückgeführt. Zusätzlich könnte eine Stoffwechsel-Wirkung im Sinne einer Verminderung exergonischer Prozesse Bedeutung haben.

Durch Pentetrazol ließ sich die normale Körpertemperatur und bei hoher, nahe der Krampfschwelle liegender Dosierung auch die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur senken. Auch die endogene Pyrogen-Bildung konnte in einem Teil der Versuche unterdrückt werden.

Da die antipyretische Wirkung des Pentetrazol auf seinen zentralnervösen Angriffspunkten (nach BRUNS, HAHN und SCHILD) beruht, ergibt sich die Folgerung, daß die endogene Pyrogen-Bildung zentral ausgelöst wird.

Persantin-Wirkung auf die normale Körpertemperatur

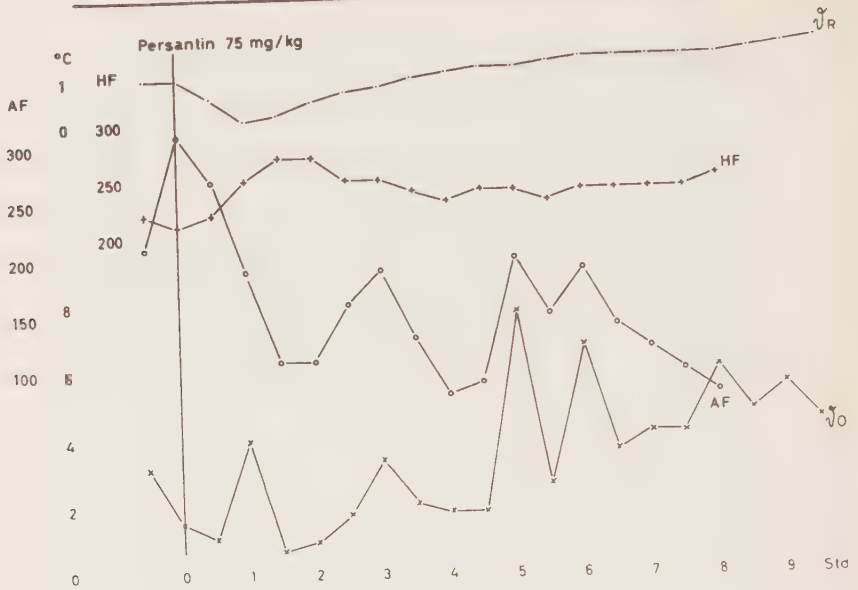


Abb. 1

3-gipfliger Fieberverlauf unter Persantin-Wirkung

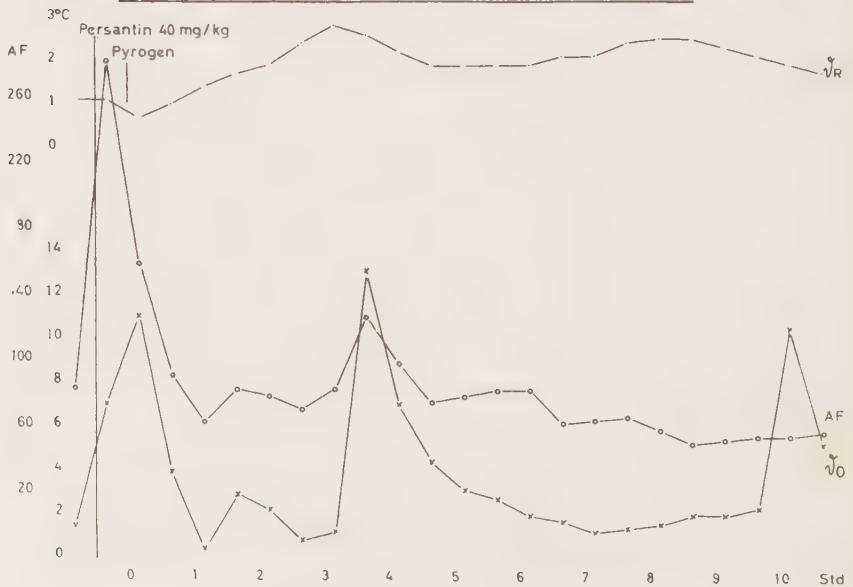


Abb. 2

Persantin - Wirkung auf das Pyrogen - Fieber
bei unterschiedlichen Applikationsintervallen

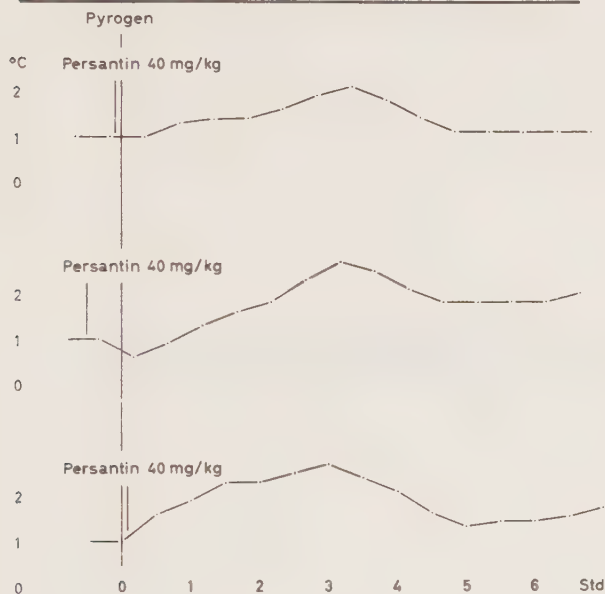


Abb. 3

Persantin-Wirkung bei bestehendem Pyrogen-Fieber

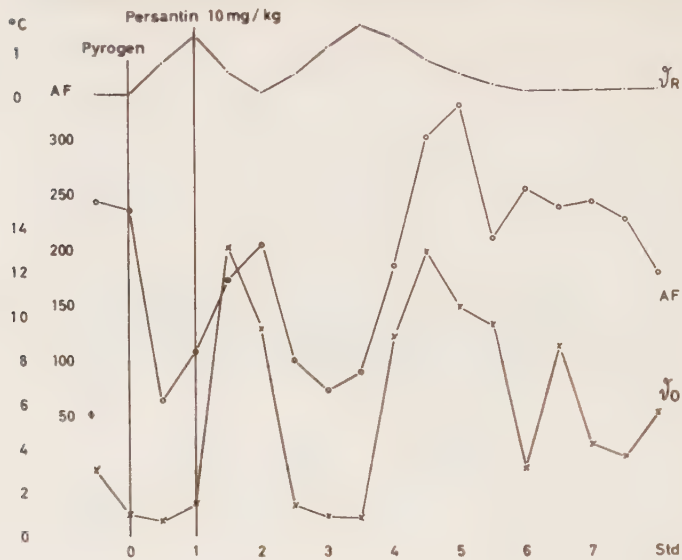


Abb. 4

Beeinflussung des Pyrogen-Fiebers durch steigende Persantindosen

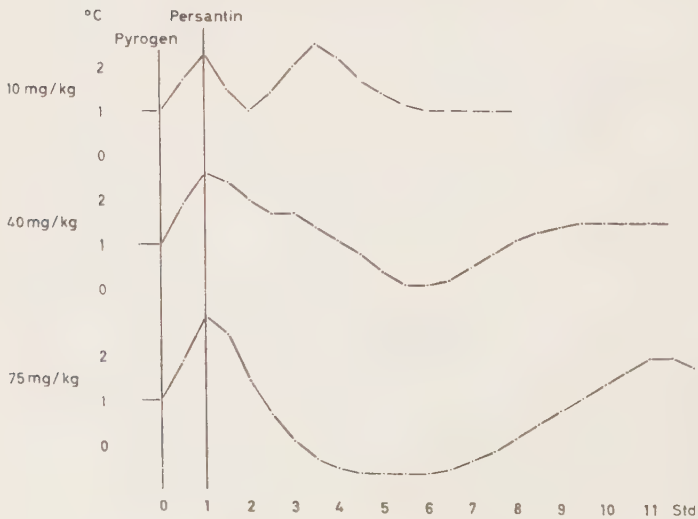


Abb. 5

Endogene Pyrogen - Reaktion

nach Persantin - Einwirkung

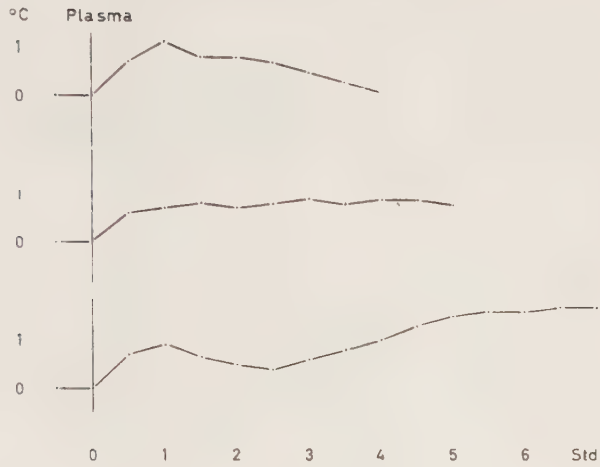


Abb. 6

Cardiazol - Wirkung auf die normale Körpertemperatur

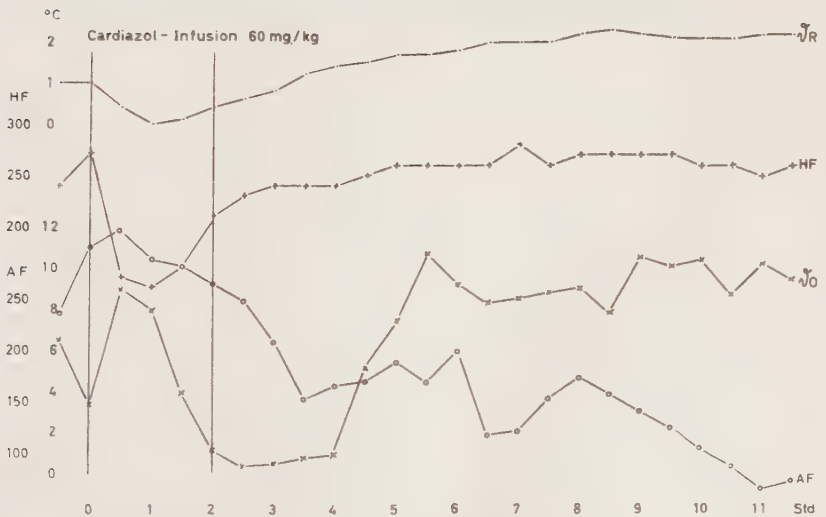


Abb. 7

Temperaturverhalten
bei Cardiazol-Krämpfen

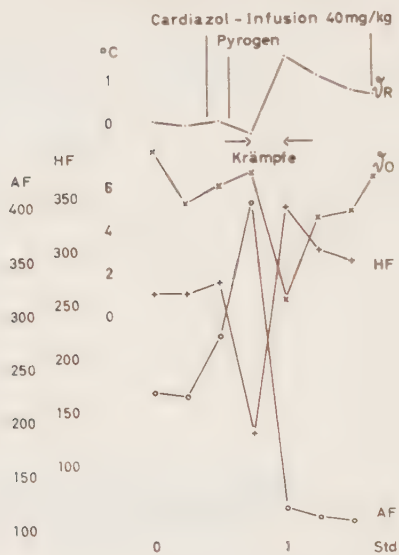


Abb. 8

Cardiazol - Wirkung auf das Pyrogen - Fieber

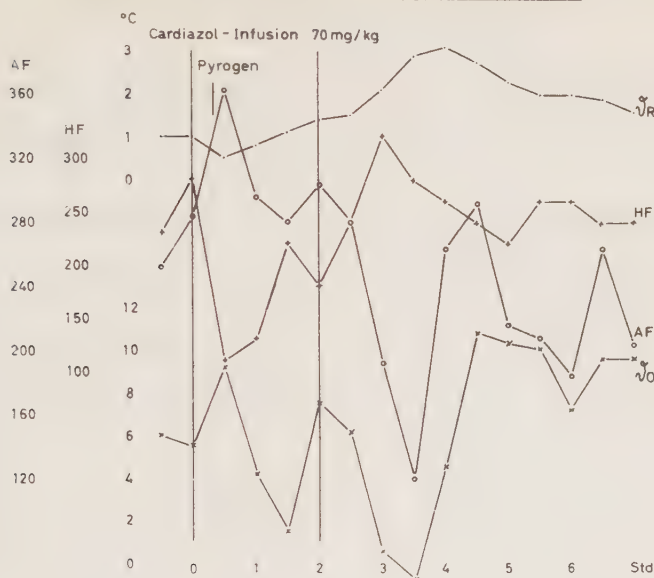


Abb. 9

Endogene Pyrogen - Reaktion nach Cardiazol - Einwirkung

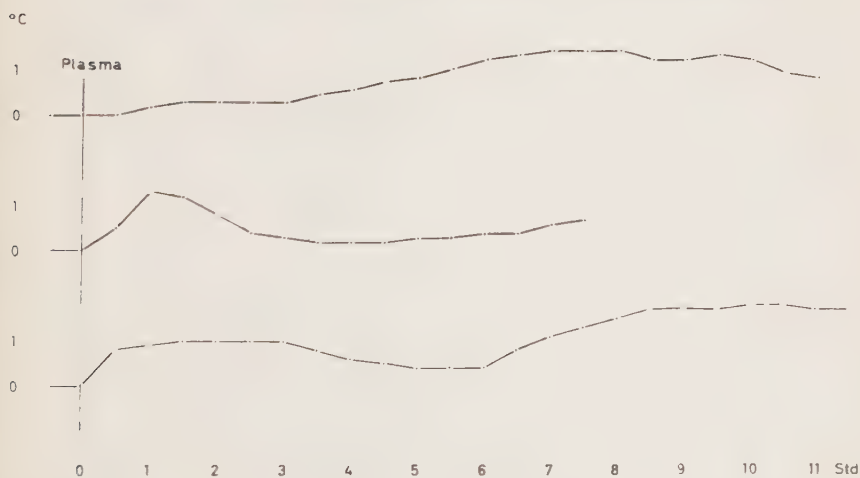


Abb. 10

LITERATURVERZEICHNIS:

- 1) Ahlers, M. Diss. Marburg 1963
- 2) Biehler, R. Allg. Zschr. Psychiatr.,
Berlin, 116, 316 (1940)
- 3) Bronstert, G. Diss. Marburg 1962
- 4) Bruns, F., Hahn, F., Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Schild, W. exper. Path. 209, 104 (1950)
- 5) Eichler, R.H. Diss. Marburg 1963
- 6) Gebhardt, W., Dressel, J., Arzneimittel-Forsch. 11,
Stein, H. u. Reindell, H. 962 (1961)
- 7) Grabner, G., Kaindl, F., Arzneimittel-Forsch. 9,
Kraupp, O. 45 (1959)
- 8) Grant, R. u. Whalen, W.J. Amer. J. Physiol. 173,
47 (1953)
- 9) Haan, J. u. Schmidt, A.W. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
exper. Path. 246, 33 (1963)
- 10) Haan, J. u. Schmidt, A.W. Second International Pharma-
cological Meeting Prague 1963,
Aug. 20-23
- 11) Hahn, F. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
exper. Path. 202, 165 (1943)
- 12) Hauschild, F. Pharmakologie und Grundlagen
der Toxikologie (Thieme,
Leipzig, 1960) S. 978
- 13) Kadatz, R. Arzneimittel-Forsch. 9,
39 (1959)
- 14) Kunz, W., Siess, M. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
exper. Path. 241, 529 (1961)
- 15) Kunz, W., Schmid, W., Arzneimittel-Forsch. 12, 1098
Siess, M. (1962)
- 16) Kunz, W., Mueller, E., Arzneimittel-Forsch. 13,
Siess, M. 179 (1963)

Für die freundliche Überlassung des Themas, die
Durchsicht meiner Arbeit und die Übernahme des
Referates möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Schmid
herzlich danken.

Auch Herrn Dr. J. Haan danke ich für die An-
leitung und Beratung bei der Durchführung der
Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. Heuser darf ich für die
Übernahme des Correferates meinen herzlichen
Dank aussprechen.

LEBENS LAUF:

Am 21. 4. 1936 wurde ich, Heinrich Penzhorn, als Sohn des Geschäftsführers Heinrich Penzhorn und seiner Ehefrau Marie, geb. Völker, in Hermannsburg geboren.

Nach dem Volksschulbesuch in Hermannsburg besuchte ich dort von Ostern 1947 bis Herbst 1953 die Christianschule. Von Herbst 1953 bis Ostern 1957 war ich Schüler des Gymnasiums in Soltau.

Am 4. 3. 1957 bestand ich dort die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1957 immatrikulierte ich mich an der Georg-August-Universität in Göttingen.

Nach 3 Semestern Physik und Mathematik begann ich mein Zahnmedizinstudium ebenfalls in Göttingen, wo ich am 23. 10. 1961 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Nach einem weiteren klinischen Semester in Göttingen studierte ich ab Sommersemester 1962 an der Universität Marburg und bestand hier am 5. 10. 1964 das Zahnmedizinische Staatsexamen. Anschließend begann ich mit den Versuchen zu meiner Doktorarbeit im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Seit März 1966 bin ich als Zahnarzt in einer Landpraxis tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Göttingen: Birukow, Blechschmidt, Bolle, Brockmann, Deuticke, Flammersfeld, Friedberg, Glees, Graumann, Henne, Hollmann, Kellner, Kleinsorg, Kramer, Linzbach, Loeschcke, Mannkopf, Meyer, Neumann, Ochwaldt, Rath, Schulze, Sonnabend, Thiele.

in Marburg: Braun-Falco, Gedigk, Hamm, Hennis, Hering, Heuser, Hornung, Janke, Korb, Kottmeyer, Lang, Löhr, Marx, Maurath, Meyer, Pantke, Schiff, Schmid, Siegert, Siess.

